

Matrix Metalloproteinases (MMPs) 및 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 의 발현을 통한 구강 설암의 침윤 기전 연구*

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실,** 병리학교실***
김세현** · 조남훈*** · 임재열** · 김지훈** · 김정홍** · 장정현** · 최은창**

= Abstract =

Correlations of Oral Tongue Cancer Invasion with Matrix Metalloproteinases(MMPs) and Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) Expression*

Se-Heon Kim, M.D.,** Nam Hoon Cho, M.D.,*** Jae Yul Lim, M.D.,** Ji-Hoon Kim, M.D.,**
Jeong Hong Kim, M.D.,** Jung Hyun Chang, M.D.,** Eun Chang Choi, M.D.**

*Department of Otorhinolaryngology,** Pathology,*** Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea*

Purpose : In oral tongue cancer, the degree of tumor invasion has a significant effect on the prognosis. We hypothesized that the destruction of extracellular matrix and neovascularization are related to tumor infiltration mechanism. By studying the the tissues of early stage oral tongue cancer patients, we are intend to clarify the invasion related factors in oral tongue cancer.

Material and Methods : To demonstrate the invasion process in early T-stage oral tongue cancer, the expressions of extracellular matrix destruction related molecules (MMP2, MMP9) and neovascularization related molecule (VEGF) were observed by immunohistochemical study. Also, immunohistochemical staining of CD31 was done for quantification of neovascularization. With the experiment showed above, we analyzed relationship between expression of each substances and tumor invasion depth, tumor free survival rates and cervical lymph node metastasis rate in early T-stage oral tongue cancer.

Results : The expression rates of MMP2, MMP9, VEGF in 38 early oral cancer patients were 52.6%, 78.9% 52.6%, respectively. Significant correlation was found between the VEGF expression and microvessel density showed by CD31 immunohistochemical staining ($p < 0.001$). VEGF expressions were significantly related with tumor invasion depth ($p = 0.002$). The tumor free survival rate of those patients with VEGF-positive tumors was significantly poorer than in those with VEGF-negative tumors ($p = 0.019$).

Conclusion : This results indicate that VEGF is a useful marker for predicting the tumor invasion in patients with early tongue cancer and could be used as a beneficial factors in defining operative field and prognosis.

KEY WORDS : Oral tongue carcinoma · Tumor thickness · VEGF · MMPs.

*본 연구는 2000년도 연세대학교 의과대학 교수연구비로 이루어졌음.

교신저자 : 최은창, 120-749 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 361-8470 · 전송 : (02) 363-0580 E-mail : eunchangmd@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

구강암은 전체 두경부암의 약 30%를 차지하며, 후두암과 더불어 두경부암이 가장 빈발하는 곳이다. 이중 우리 나라에서는 설암의 빈도가 가장 높다. 현재까지 구강암 특히 설암의 예후를 결정짓는 요소로는 종양의 크기 및 경부 전이의 정도를 나타내는 TNM 분류가 사용되고 있으나, 이것의 문제점이 대두되고 있는 상황이다. 구강 설부는 그 구조상 점막과 근육으로 이루어져 있어 종양의 파급을 막을만한 barrier가 없고 점막에서 기원한 편평상피세포암종이 심부로 파급되어도 자각증상이 늦게 나타나며, 다른 부위에 비하여 혈관 및 림프관이 풍부하므로 경부임파절 전이의 발생률이 상당히 높다¹⁾. 문제점은 현재의 TNM 분류는 겉으로 보이는 종양의 크기, 즉 종양의 표면 장경을 기준으로 설정되었는데 이것은 종양의 침윤 정도가 전혀 고려되지 않은 상황이다. Spiro 등²⁾은 설암의 치료에 있어 가장 중요한 예후 인자는 경부임파절의 전이이며, 이것과 가장 관련이 깊은 요소로는 종양의 크기나 병기보다는 종양의 침윤정도라고 하였으며, 궁극적으로 환자의 생존율에 가장 중요한 예후인자라고 하였다. 이후 설암의 침윤 정도와 경부임파절 전이 관계는 여러 연구자에 의해 입증되었으며, 환자의 생존율에 영향을 미치는 가장 중요한 요소라고 인식된다³⁻⁶⁾. 한편, 설암의 침윤 깊이를 결정 짓는 물질로 Integrin, E-caderin, Fibronectin, Cathepsin-D과 같은 물질들이 보고된 바 있으나, 이중 extracellular matrix(ECM)를 분해함으로써 종양의 침윤을 유발시키는 강력한 물질중의 하나가 matrix metalloproteinase(MMP)이다. Kurahara 등은 구강암에서 MMP의 증가는 ECM의 분해와 직접적인 관련이 있으며, 종양의 침윤 깊이 및 경부임파절 전이와 의미 있는 상관관계가 있다고 하였다⁷⁾. 특히 구강암에서는 MMP1, MMP2와 MMP9이 암의 침윤과 전이에 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다⁸⁾.

암의 침윤과 관련된 또다른 시각은 종양의 신생혈관 형성 능력이다. 종양내 신생미세혈관의 밀도가 환자의 예후와 관련이 있으며, 현재까지 알려진 가장 강력한 혈관생성 유발 물질로는 vascular endothelial growth factor를 들 수 있다. 이것은 34~50kd의 dimer로 혈관 내피세포의 증식 및 혈관의 투과력을 증진시키는 역할을 한다. 특히 VEGF-121, 165가 저 산소 상태에서 분비가 촉진되며 혈관내피세포의 증식에 중요한 역할을 한다는 것이 처음 밝혀진 이후 식도암 및 두경부암에서 신생 혈관의 생성과 연관성이 있다고 보고되었었으며⁹⁾, Smith 등¹⁰⁾은 종양내 VEGF의 발현도가 종양의 재발 및 환자의 무병생존율을 결정짓는 가장 중요한 요소라고 하였다.

이상의 사항을 정리하여 보면 구강암 특히 구강설암의 경우 다른 종양과는 달리 TNM 분류보다 종양의 침윤정도가 예후에 지대한 영향을 미치며, 종양의 침윤과 관계되는 기전으로는 ECM의 분해과정과 더불어 신생 혈관의 형성이 관련 될 것으로 생각된다.

본 저자들은 종양의 침윤 정도가 환자의 예후에 결정적 영향을 미치는 초기 구강 설암을 대상으로 ECM의 파괴를 유발하는 MMP2, MMP9 및 신생혈관의 형성에 관여되는 VEGF, CD31의 발현이 구강설암의 침윤 정도와 어떤 영향이 있는지를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

1988년부터 1998년까지 연세대학교 의과대학 이비인후과학교실에서 구강 설암으로 수술 받은 환자 중 T1 및 T2 병변을 가진 환자를 선별하고 이중 추적 관찰이 가능하며, 술전에 항암치료나 방사선 치료를 받지 않은 38명 환자의 수술 시료 조직을 대상으로 하였다. 환자의 평균 연령은 56.2세였으며, 남녀비는 23 : 15였다. 추적 기간은 최소 18개월에서 최장 96개월로 평균 추적관찰 기간은 38개월이었다.

2. 종양의 침윤깊이 측정

위 환자의 수술시 적출된 설 조직을 대상으로 H-E stain을 통하여 침윤의 정도가 가장 많은 부위를 설정하여 종양 조직을 확인하고, 종양의 침윤 깊이 및 종양세포의 분화도를 측정하였다. 종양의 침윤 깊이는 주변 정상점막을 기준으로 가장 깊이 침윤이 많이 일어난 부위까지의 거리를 ocular micrometer를 이용하여 병리학자가 측정하였다⁴⁾.

3. MMP2, MMP9, VEGF 및 CD31에 대한 면역조직화학 염색

H-E stain을 통하여 확인된 종양조직의 동일 부위를 대상으로 MMP2, MMP9, VEGF 및 CD31에 대한 면역조직화학 염색을 다음과 같이 시행하였다. 10%포르말린에 고정되어 파라핀에 포매된, 각 시간별로 얻어진 환자의 구강 설암 조각을 4 μ m로 절편하여 탈파라핀 시킨 후 재함수하고, citrate buffer를 이용하여 microwave로 700W에서 5분간 2회 처리하였다. 3% H₂O₂에 30분간 처리 후 Tris buffer로 세척하고 blocking serum을 조직 위에 떨어뜨린 후 30분간 실온에서 반응시켰다. 보고자 하는 물질에 따라 MMP-2, MMP-9, VEGF, CD 31의 일차 항체(cat#MS-806, cat#MS-821, cat#MS-350, cat#MS-353, Neomarker, USA)를 4°C에서 overnight 반응시켰다. 일차 항체의 희석농도는 MMP2는 1 : 200, MMP9은 1 : 200, VEGF는 1 : 100, CD31은 1 : 100으로 하였다. Tris-buffer에 세척 후

secondary antibody를 조직위에 떨어뜨린 후 실온에서 30 분간 반응시켰으며, 세척 후 AEC 발색제로 발색시키고 대조 염색은 hematoxylin으로 하였다. 염색의 정도는 염색이 전혀 안된 경우를 Grade 0, 50% 이상 염색이 된 경우를 Grade 2, 그 사이를 Grade 1로 정하였다. 신생혈관 생성의 parameter로 CD31 면역조직 화학염색을 이용하여, 다음과 같은 방법으로 미세혈관(microvessel)의 수를 계수하였다. 종양조직의 침윤 부위에서 신생혈관 형성이 가장 많은 곳 6군데를 골라 각각 200배 광학 현미경 시야(X20 objective and X10 ocular)에서 관 형성 여부에 상관없이 미세 혈관

의 갯수를 계수하여 평균을 내었다¹¹⁾.

통계방법

모든 자료는 평균±표준편차로 정리하였다. 각 군간 비교는 student's t-test 및 Chi-square 검증법을 이용하였으며, 생존률은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고, 생존률의 비교는 log rank test를 이용하였다. 유의수준은 95%로 하였다.

Table 1. Clinicopathological profiles and immunohistochemical expression of VEGF, CD31, MMP2 and MMP9 in 38 early oral tongue cancers

Case	Gender	Age (yrs)	TNM	Grade	Depth(mm)	VEGF	MVD(CD31)	MMP2	MMP9
1	F	54	T1N0M0	G1	12	+	15	0	++
2	M	48	T2N0M0	G1	7	+	17	0	+
3	F	50	T2N0M0	G1	14	+	24	+	+
4	F	59	T2N0M0	G2	20	+	19	+	+
5	F	65	T2N2M0	G1	20	+	22	+	+
6	F	67	T2N1M0	G2	18	++	28	0	+
7	F	64	T2N1M0	G1	18	++	25	0	+
8	F	69	T1N0M0	G3	10	++	22	0	0
9	M	53	T2N2M0	G2	10	+	15	0	0
10	M	48	T2N0M0	G2	5	++	27	+	0
11	F	61	T2N2M0	G2	17	+	14	+	0
12	M	61	T2N1M0	G1	25	+	21	+	0
13	M	63	T2N0M0	G1	10	+	19	+	+
14	M	33	T1N0M0	G3	10	+	13	0	+
15	M	45	T1N0M0	G1	4	+	17	0	0
16	F	40	T2N0M0	G1	7	++	29	0	+
17	M	62	T2N2M0	G2	10	+	11	+	+
18	M	40	T1N0M0	G3	3	++	18	0	+
19	M	56	T2N1M0	G1	9	+	15	+	+
20	F	51	T2N0M0	G3	15	+	16	0	++
21	M	57	T2N0M0	G3	14	0	20	+	+
22	F	59	T1N0M0	G1	10	0	10	+	++
23	F	45	T2N0M0	G1	10	0	9	+	+
24	M	46	T1N0M0	G1	1	0	7	0	0
25	M	53	T2N1M0	G2	12	0	12	++	0
26	M	60	T1N0M0	G1	5	0	8	+	+
27	M	53	T1N0M0	G1	1	0	19	0	+
28	M	70	T1N0M0	G2	2	0	7	0	+
29	M	74	T1N0M0	G1	7	0	17	0	++
30	M	57	T1N0M0	G2	1	0	16	+	+
31	M	50	T2N0M0	G1	13	0	22	0	+
32	F	63	T2N1M0	G1	13	0	14	+	++
33	M	52	T2N2M0	G1	11	0	10	0	+
34	M	45	T2N0M0	G1	4	0	9	0	+
35	F	40	T2N1M0	G1	8	0	8	+	++
36	M	47	T2N0M0	G3	7	0	11	+	++
37	F	55	T2N0M0	G1	1	0	12	+	+
38	M	53	T1N0M0	G1	6	0	10	+	++

결 과

1. 임상 및 병리학적 특성

조기설암에서의 환자와 종양의 임상 특성 및 MMP2, MMP9, VEGF 및 CD31의 발현 정도를 Table 1에 요약하였다(Table 1). 환자의 평균 연령은 56.2세였으며, 남녀 비는 23 : 15였다. 추적 기간은 최소 18개월에서 최장 96개월로 평균 추적관찰 기간은 38개월이었다. 종양은 T1 병변이 13예로 전체의 34.2%를 차지하였고 T2 병변은 25예로 66.8%를 차지하였다. 경부림프절 전이는 38예 중 12예(31.5%)에서 관찰되었다. 병리학적 분화 정도에 따라 종양을 분류하였을 때 well differentiated(G1)가 23예(60.5%), moderate differentiated(G2)가 9예(23.6%) 및 poorly differentiated(G3)가 6예(15.7%)를 차지하였다. 종양의 침윤 깊이는 주변 상피층의 기저막을 기준으로 가장 침윤이 많이 일어난 부위를 골라 병리학자에 의해 측정되었다. 조기설암에 있어 평균적인 종양의 침윤 깊이는 9.7 ± 5.92 mm였다. 조기설암 환자를 대상으로 시행한 침윤 관련 물질인 MMP2, MMP9, VEGF의 발현율은 각각 52.6%, 78.9%, 52.6%였다(Fig. 1).

2. 종양의 침윤 정도와 경부림프절 전이와의 관계

경부림프절 전이가 있는군과 경부림프절 전이가 없는 군과의 종양의 침윤 정도를 비교하였다. 경부림프절 전이를 보인 군에서의 평균 종양의 침윤 깊이는 14.2 ± 5.25 mm였으며, 경부림프절 전이를 보이지 않은 군에서의 종양의 평균

침윤 깊이는 7.6 ± 5.05 로 두 군간 종양의 침윤 깊이는 의미 있는 차이를 보였다($p=0.007$) (Fig. 2).

3. 종양의 침윤 깊이와 MMP2, MMP9 및 VEGF 발현과의 관련성

MMP2의 발현군과 비발현군간의 평균 종양 침윤 깊이는 각각 10.8 ± 6.26 mm와 8.5 ± 5.42 mm로 의미 있는 차이가 없었으며, MMP9의 발현군과 비발현군간의 평균 종양 침윤 깊이도 각각 9.2 ± 5.51 mm와 10.5 ± 7.72 mm로 의미 있는 차이가 없었다. 반면 VEGF 발현군에서의 평균 종양 침윤 깊이는 12.2 ± 5.97 mm로 비발현군의 종양 침윤 깊이는 7 ± 4.62 mm에 비해 의미 있는 차이를 보였다($p=0.002$), (Fig 3). 환자의 나이, 성별, 종양의 T stage, N stage, 종

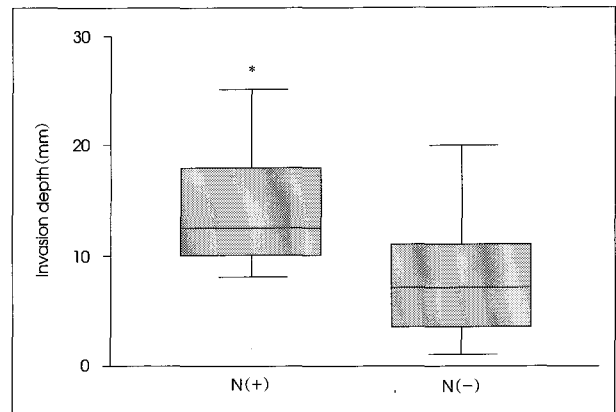


Fig. 2. N-stage and depth. There was statistically significant difference in the tumor invasion depth between node positive (invasion depth= 14.2 ± 5.25 mm) and node negative (invasion depth= 7.6 ± 5.05 mm) groups (* : $p=0.007$).

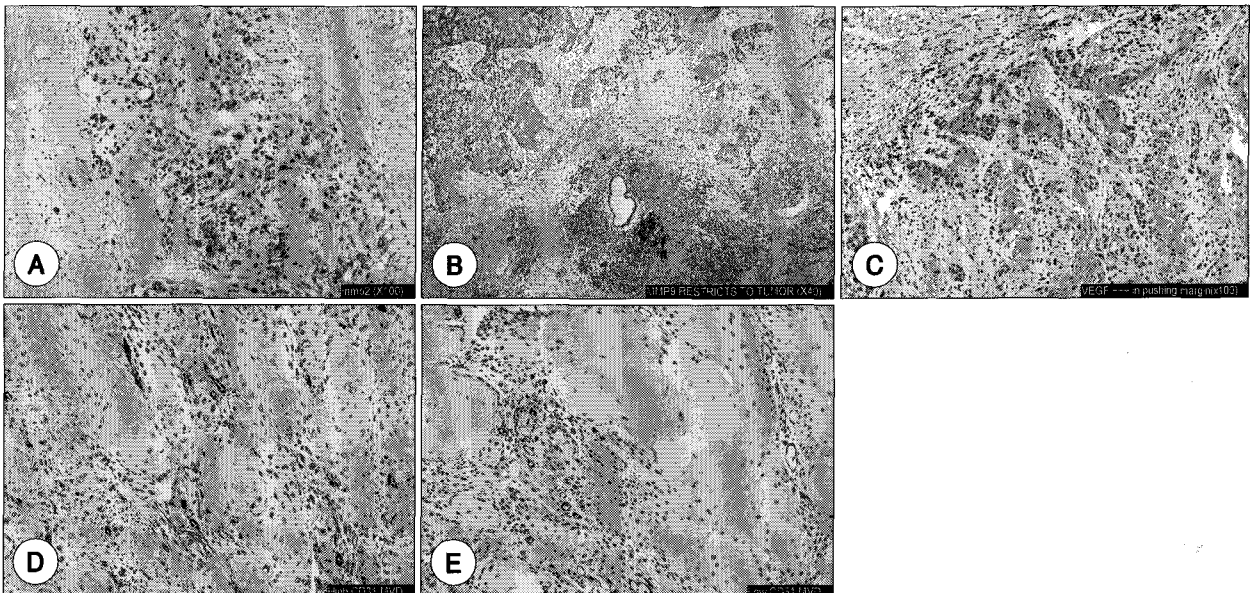


Fig. 1. The expression of (A) MMP-2, (B) MMP-9, (C) VEGF and (D) CD31 in squamous carcinoma of the oral tongue. Intense cytoplasmic immunoreactivity of (A) MMP-2, (B) MMP-9 and (C) VEGF showed in carcinoma cells infiltrating the surrounding normal tissue. Endothelial cells are heavily stained with CD34. (D) demonstrate high micro vessel density area, (E) demonstrate low micro vessel density area.

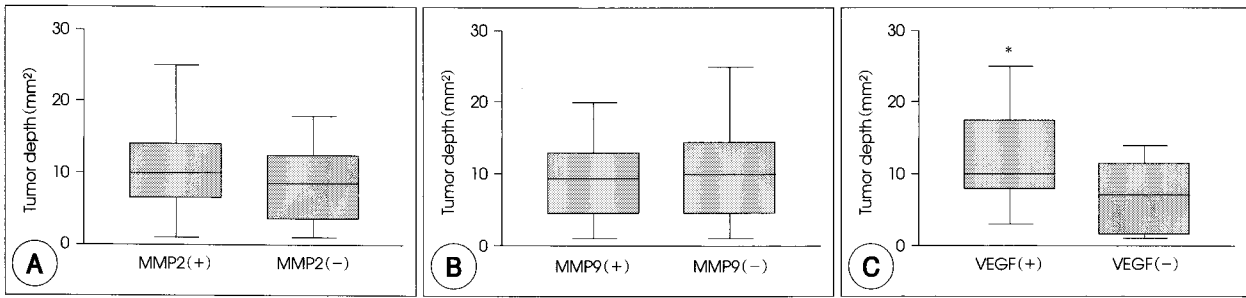


Fig. 3. Depth according to MMP2, MMP9 and VEGF. A : There was no statistically significant difference in the tumor invasion depth between MMP-2 positive and negative groups. B : There was no statistically significant difference in the tumor invasion depth between MMP-9 positive and negative groups. C : VEGF expressing group showed significantly increased tumor invasion depth (* : $p=0.002$, VEGF (+)= $12.2 \pm 5.97\text{mm}$ vs VEGF (-)= $7 \pm 4.62\text{mm}$).

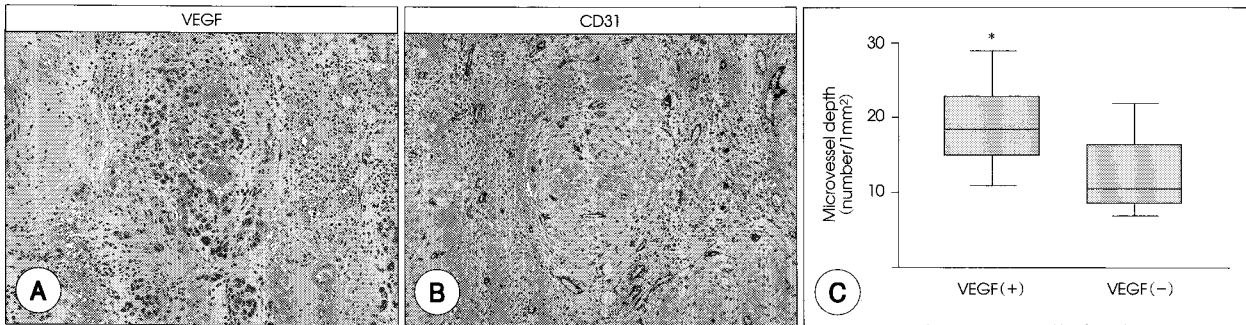


Fig. 4. Correlation of VEGF expression with microvessel density. A, B : Increase in microvessel density was observed in the intense VEGF staining tumor area (same cut slide). C : Microvessel density according to VEGF expression. Microvessel density was significantly higher in positive VEGF tumor group compare to the negative VEGF tumor group (VEGF (+)= 19.3 ± 5.21 vs VEGF (-)= 12.3 ± 4.66 , * : $p<0.01$).

양의 분화도와 MMP2, MMP9 및 VEGF의 발현 정도를 모두 고려한 multivariate analysis에서도 VEGF의 발현만이 조기설암에 있어 종양의 침윤 깊이와 의미있는 상관 관계가 있었다($p<0.05$).

4. VEGF의 발현과 미세혈관 형성과의 관계

미세혈관의 형성 개수는 종양조직에서 CD31의 발현도가 높은 곳 3군데를 골라 200배(X20 objective lens, X10 ocular lens) 광학현미경으로 관찰하여 계수하였으며, 3군데의 평균값으로 표시하였다. VEGF의 발현이 양성인 종양조직에서의 미세혈관의 평균 밀도는 19.3 ± 5.21 개이며, VEGF의 발현이 음성인 종양조직에서의 평균 밀도는 12.3 ± 4.66 개였다. 통계학적으로 VEGF의 발현과 CD31 면역화학염색을 통한 혈관의 밀도와는 직접적인 관련이 있었다($p<0.0001$) (Fig. 4).

5. 무병생존율과 MMP2, MMP9 및 VEGF 발현과의 관련성

VEGF발현군과 비발현군간의 무병생존율은 VEGF발현군이 의미있게 감소되었다($p=0.019$) (Fig. 5). 하지만 MMP2 및 MMP9에 있어서는 발현군과 비발현군 사이의 의미 있는 차이는 없었다(data not shown). 그외 환자의 무병생존율과 경부임파선 전이 및 종양의 분화 정도와는 유의한 상관관계는 보이지 않았다.

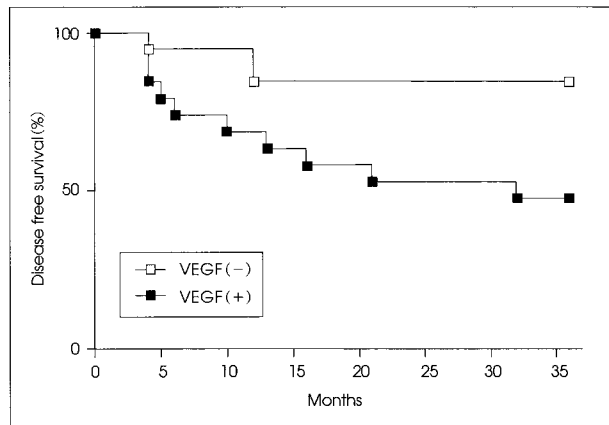


Fig. 5. Tumor free survival. Kaplan-Meier curve for the recurrence-free survival of the patients with early oral tongue cancer (T-stage) according to the VEGF expression (* : $p=0.019$).

고 찰

구강설암의 발생빈도는 점진적 증가 추세에 있으며, 매년 미국에서만 6000정도의 환자가 새로 발생한다. 구강설의 해부학적 특성상 증상을 쉽게 느끼고 확인할 수 있으므로 대부분 T1 또는 T2 병기에 발견될 가능성이 많다. 그러나 조기 구강설암은 TNM병기만으로는 예후를 판단하기 어려우며 특히 T1과 T2병기의 경우 환자의 생존율 및 생존율에

영향을 미치는 경부림프절 전이와 연관이 깊은 것은 T병기 보다는 종양의 침윤 정도가 중요하다²⁾⁵⁾¹²⁾.

종양의 침윤 깊이는 경부 림프절 전이 및 무병 생존율과는 밀접한 관계가 있는데 T1 또는 T2 구강설암의 경우 종양의 침윤 깊이가 3mm 이하 일때는 종양의 잠재적 경부전이율은 8%, 국소 재발율은 0%, 5년 무병 생존율은 100% 인 반면, 종양의 침윤 깊이가 9mm 이상인 경우 종양의 잠재적 경부전이율은 53%에 달하며, 국소재발율은 20%, 5년 무병생존율은 66%로 차이가 난다고 하였다⁴⁾¹³⁾. 본 연구 결과도 경부림프절 전이를 보인 군에서 평균 종양의 침윤 깊이는 14.2 ± 5.25 mm였으며, 경부림프절 전이를 보이지 않은 군에서의 종양의 평균 침윤깊이는 7.6 ± 5.05 로 두군 간 의미있는 차이를 보였으며, 따라서 구강설암의 치료 방법의 선택과 예후를 결정짓는데 있어 종양의 침윤 정도가 중요함을 확인할 수 있었다.

구강 설암에서 종양의 침윤 정도와 연관이 있다고 보고된 물질들은 많지만 대표적인 것으로는 matrix metalloproteinases(MMPs)와 vascular endothelial growth factor(VEGF)이다⁷⁾¹⁴⁾.

MMPs는 세포막에 붙어있는 단백 분해효소군으로 약 22 종류가 있으며, 세포의 기질 단백질의 분해 및 재구성(remodeling)에 관련된다. 종양세포 또는 주변 기질세포를 통해 생성될 수 있으며, 특히 세포기저막의 주성분인 제 4형 콜라겐을 분해하는 gelatinase 기능을 가진 MMP-2와 MMP-9이 종양의 침윤기전에 중요하게 작용한다고 알려져 있다¹⁵⁾. MMP-2와 MMP-9가 종양세포의 기저막 침투에 중대한 역할을 하나, 본 연구 결과 종양의 침윤 깊이와는 직접적인 연관성은 보이지 않았다. 그러나 만일 MMP-2와 MMP-9이 발현되는 시기가 침윤시기에 따라 다르다면 결과가 달라질 수 있으므로 여기에 관한 연구가 더 필요하다고 사료되며, 추후 친장기적(organotrophic) 동물 모델을 만들어 침윤시기별로 MMP-2와 MMP-9의 발현을 알아보는 연구가 필요하리라 사료된다.

MMPs와 더불어 종양의 침윤과 전이에 중요한 역할을 하는 물질로는 VEGF가 있다. 종양의 성장과 전이에 있어서 신생 혈관의 형성은 필수적인 과정으로, 종양의 신생 혈관은 정상 혈관보다 혈관벽이 약해서 암세포의 침습이 용이하며, 결국, 림프절 전이의 통로가 될 수 있다¹⁶⁾¹⁷⁾. Folkman 등¹⁸⁾은 종양의 성장과 종양내 신생 혈관의 개수 사이에 밀접한 연관성이 있다는것을 처음으로 밝혔고 신생 혈관의 형성에 관여하는 인자로 tumor angiogenesis factor(TAF)를 악성종양에서 추출한 이후, fibroblast growth factor(FGF), angio-genin, TGF- α , TGF- β , tumor necrotic factor α (TNF- α), VEGF, PD-ECGF, granulocyte colony-stimulating factor, placental growth factor, interleukin-

8, hepatocyte growth factor, proliferin 등이 밝혀졌다¹⁹⁾. 이러한 혈관 형성 인자 중에서 VEGF는 혈관 내피 세포에 선택적으로 작용하여 혈관 내피 세포의 증식 및 혈관의 투과력을 증진시키는 물질로, 121, 165, 189, 206 아미노산을 가진 34~50kd 크기의 dimer로 이루어져 있으며 이중 VEGF-121, VEGF-165만이 확산성을 가지고 세포 외로 분비되어 혈관 형성에 관여하는것으로 알려져 있다²⁰⁾. VEGF가 저산소 상태에서 분비가 촉진되며 악성 신경교종에서 혈관 배양시 혈관 내피 세포의 증식에 중요한 역할을 하는것으로 밝혀진 이후 유방암, 식도암, 소세포폐암, 갑상선암, 위암, 자궁경부암, 두경부암에서 신생혈관과 연관성이 있다고 보고되었다²¹⁻²⁴⁾.

본 연구에 의하면 전체 38예의 조기 구강설암(T-병기 기준) 환자중 52.6%에서 VEGF의 발현을 보였으며, VEGF의 발현과 종양내 미세 신생혈관의 형성과는 의미있는 관련이 있는 것으로 분석되었다. VEGF 발현군과 비발현군 사이 종양의 침윤 깊이는 각각 12.2 ± 5.97 mm와 7 ± 4.62 mm로 의미있는 차이를 보였으며, VEGF 발현군에서 경부림프절 전이의 빈도가 높았으며 무병생존율도 의미있게 감소되었다. 이는 침윤된 종양세포의 성장을 위해 신생혈관의 형성이 필요하며, 따라서 조기설암의 침윤을 결정짓는 물질로 VEGF가 중요한 역할을 한다고 분석할 수 있다.

구강설암 특히 조기 구강설암(T-병기 기준)에 있어 예후와 관련된 인자로 TNM 분류 외 종양의 침윤 깊이의 중요성은 모두가 인식하고 있으나, 어떤 물질이 종양의 침윤과 직접적인 영향이 있는가에 관한 연구는 많이 부족하다. 저자 등은 이제까지 여러 종류의 종양에 있어 침윤과 관련이 있다고 밝혀진 물질 중 대표적인 MMPs와 VEGF를 사용하여 침윤이 진행 중인 조기 구강설암(T-병기 기준)에서의 침윤 정도와의 관련성을 알아보았으며, VEGF가 상당히 중요한 역할을 할 것이라는 결론을 얻었다. 하지만 이제까지 밝혀진 침윤 관련 물질은 매우 다양하며 조기 구강설암(T-병기 기준)에서 어느 시기에 어떻게 어느 부위에 작용 하는지는 지에 관해서는 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다. 그러기 위해서는 설 점막의 이형성에서 조기 구강설암(T-병기 기준)까지 진행되는 과정의 각 단계별 시료의 확보가 우선되어야 한다. 앞으로 저자 등은 임상 시료와 더불어 친장기적 동물모델을 이용한 각 단계별 침윤 관련 물질의 연구를 계획 중이다. 본 연구와 더불어 심층 연구를 통해 조기 설암(T-병기 기준)의 치료시 종양의 침윤과 관련된 인자를 알 수 있다면, 이는 조기 구강설암의 치료 선택에 중요한 고려 사항이 될 것으로 생각한다.

결 론

초기 구강 설암 환자에서 VEGF의 발현은 미세혈관의 생

성 정도, 종양의 침윤정도 및 무병생존율과 유의한 관계가 있었으며, 이는 수술 범위 및 예후를 결정 짓는 유용한 예후 인자로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 구강설암 · 종양두께 · VEGF · MMPs.

References

- 1) Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK : *Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. Head & Neck. 1992; 14 (5):359-363*
- 2) Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW : *Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg. 1986;152 (4):345-350*
- 3) Shintani S, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakayama B, Fujimoto Y : *The relationship of shape of tumor invasion to depth of invasion and cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. Oncology. 1997;54 (6):463-467*
- 4) Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, Ebihara S : *Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. Cancer. 1998; 82 (8):1443-1448*
- 5) Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S : *Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. Head & Neck. 1997;19 (3):205-210*
- 6) Tokio Osaki, Tsuyoshi Kimura, Yukihiko Tatemoto, Tetsuya Yamamoto, Kazunori Yoneda : *Risk Factors of Metastasis in Oral squamous Cell Carcinomas. Oncology. 2000;58:137-143*
- 7) Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, Nakamura S, Beppu M, Hiraki A, Takeuchi H, Shirasuna K : *Expression of MMPs, MT-MMP, and TIMPs in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlations with tumor invasion and metastasis. Head & Neck. 1999;21 (7):627-638*
- 8) Shindoh M, Higashino F, Kaya M, Yasuda M, Funaoka K, Hanzawa M, Hida K, Kohgo T, Amemiya A, Yoshida K, Fujinaga K : *Correlated expression of matrix metalloproteinases and ets family transcription factor E1A-F in invasive oral squamous-cell-carcinoma-derived cell lines. Am J Pathol. 1996; 148 (3):693-700*
- 9) Shin CH, Ozawa S, Ando N, Ueda M, Kitajima M : *Vascular endothelial growth factor expression predicts outcome and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus. Clin Cancer Res. 2000;6 (3):1161-1168*
- 10) Smith BD, Smith GL, Carter D, Sasaki CT, Haffty BG : *Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2000;18 (10):2046-2056*
- 11) Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J : *Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med. 1991;324 (1):1-8*
- 12) O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, Clifford AR, McNeil EB, Bagia JS, Koulmandas C : *Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? Head Neck. 2003;25 (11):937-945*
- 13) Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, Yuen WF, Wei WI : *Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. Head Neck. 2002;24 (6):513-520*
- 14) O-charoenrat P, Rhys-Evans P, Eccles SA : *Expression of vascular endothelial growth factor family members in head and neck squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis. Cancer. 2001;92 (3):556-568*
- 15) Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Kleiner DE Jr : *Extracellular matrix 6: role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. FASEB J. 1993;7 (15):1434-1441*
- 16) Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D : *Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature. 1989;339 (6219):58-61*
- 17) Folkman J : *Endothelial cells and angiogenic growth factors in cancer growth and metastasis. Introduction. Cancer Metastasis Rev. 1990;9 (3):171-174*
- 18) Folkman J. *Growth and metastasis of tumor in organ cultures. Cancer. 1963;16:453-467*
- 19) Michelel R, Susan LJ, Prudence AES, Stephen F, Kenneth S, Russell L : *Expression of the angiogenic factor. Vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor β -1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. Cancer Res. 1997;57:963-969*
- 20) Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW : *The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. Mol Endocrinol. 1991;5 (12):1806-1814*
- 21) Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W : *Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. Nature. 1992;359 (6398):845-848*
- 22) Ryohei Katoh. *Expression of Vasculaar Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Thyroid Neoplasm. Human pathology. 1999;30 (8):891-897*
- 23) Manabu Ohta, Hiroyuki Konno, Tatwuo Tanaka, et al. *The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer. Cancer Letters. 2003;31 (2): 215-225*
- 24) Tatsuya F, Yuji T, Suminori A, Tsutomu M, Yutaka H, Kazutaka M : *Expression of thymidine phosphorylase and vascular endothelial cell growth factor in human head and neck squamous cell carcinoma and their different characteristics. Cancer. 1999;85:960-969*